

403305

24 JUN 1972



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C
CLASE _____
SUBCLASE _____

P.- 51.047
MFP-375 TAKEDA

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.

entidad japonesa

Int. Cl.²: C07D

con domicilio en 27, Doshomachi 2-chome, Higashi-ku,
Osaka, Japón

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PRODUCIR NUEVOS COMPUESTOS DE
CEFALOSPORINA"

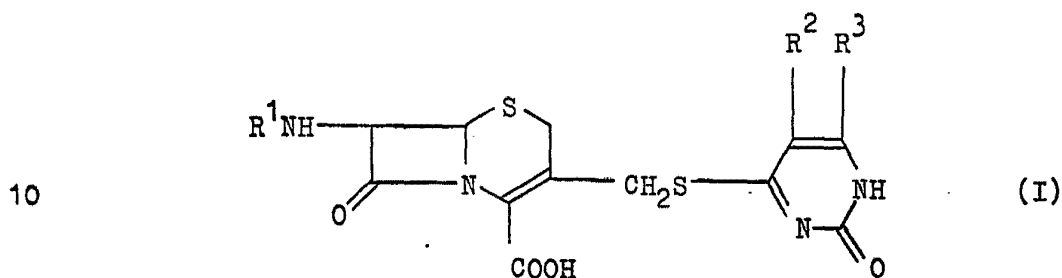
(Clase Internacional C07d)

403305



Esta invención se refiere a nuevos compues-
tos de cefalosporina y a la preparación de los mismos. Más
particularmente, esta invención se refiere a compuestos
de cefalosporina de la fórmula:

5



15 en la cual R^1 es un grupo acilo, R^2 y R^3 representan hidró-
geno, un grupo alcoholo inferior, un grupo carboxílico, un
grupo amino, un grupo dimetilamino, o un grupo hidroxime-
tilo, respectivamente, o bien R^2 y R^3 pueden estar unidos
para formar un grupo $-NH-CH=N-$. La invención se refiere
también a procedimientos para producir dichos compuestos.

20 Hasta ahora, se han conocido muchos compues-
tos de cefalosporina C modificados por conversión del gru-
po 5-amino-5-carboxivalerilo situado en la posición 7 de
la cefalosporina C en diversos grupos acilo y/o por con-
versión del grupo acetoxi situado en la posición 3 en hi-
25 drógeno, un grupo alcoxi, un grupo tio sustituido, un gru-

403305



po amonio cuaternario, etc. No obstante, estos compuestos de cefalosporina bien conocidos no son todavía satisfactorios en actividades antimicrobianas contra una gran diversidad de microorganismos. Por tanto, se ha tratado de obtener un compuesto que posea un espectro antimicrobiano
5 amplio y sea efectivo incluso a una concentración más baja.

Se ha encontrado ahora que los nuevos compuestos de cefalosporina representados por la fórmula (I) arriba indicada poseen espectros antimicrobianos más amplios en comparación con los de derivados de cefalosporina bien conocidos. Por ejemplo, los compuestos de cefalosporina arriba indicados (I) son muy efectivos contra los gérmenes de la colitis (E. coli) a una concentración notablemente baja, contra los cuales no son tan efectivas las cefalosporinas comercialmente asequibles. Además de ello,
15 se ha descubierto que los compuestos de cefalosporina (I) de la presente invención son también muy efectivos contra diversas bacterias patógenas a una concentración más baja en comparación con las cefalosporinas bien conocidas.
20

El grupo acilo representado por R^1 en los compuestos de cefalosporina (I) de la presente invención puede ser uno cualquiera que se pueda utilizar como grupo N-acilo de los compuestos conocidos de cefalosporina o
25 penicilina. Puede incluir grupos acilo de ácidos carboxí-

403305

24 JUN



licos alifáticos tales como hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, ciclopentanoilo, y similares. Incluye adicionalmente grupos acetilo mono-sustituidos tales como fenilacetilo, 1-ciclohexenilacetilo, tienilacetilo, tetrazolilacetilo, cianoacetilo, fenoxiacetilo, fenoxibutirol, nitrofenilacetilo, fenilpropionilo, butiltioacetilo, feniltioacetilo, clorofeniltioacetilo, benciltioacetilo, feniltioacetilo, aliltioacetilo, piridiltioacetilo, benciltiopropionilo, etc. Alternativamente, puede incluir grupos acetilo disustituidos tales como α -carboxifenilacetilo, α -bromopropionilo, α -hidroxifenilacetilo, α -sulfenilacetilo, α -fenoxipropionilo, α -fenoxibutirol, etc. Por otra parte, se pueden utilizar también grupos acilo aromáticos tales como benzoilo, 2,6-dimetoxibenzoilo, etc., o grupos acilo heterocíclicos tales como 5-metil-3-fenil-4-isoxazolilcarbonilo, 3-clorofenil-5-metil-4-isoxazolilcarbonilo, 3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-4-isoxazolilcarbonilo, etc. Ejemplos adicionales son grupos amino que contienen grupos acilo tales como fenilglicilo, ciclohexenilglicilo, tienilglicilo, furilglicilo, ciclohexadienilglicilo, fenilmetilglicilo, carbamoilfenilacetilo, 5-amino-5-carboxivalerilo, etcétera. Además de ello, los grupos acilo que contienen grupos amino como los que se han indicado arriba, pueden ser aquéllos en los cuales los grupos amino están protegidos por carbobenzoxi,

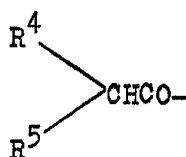
403305



ftalilo, feniltiocarbonilo, metilsulfoniletotoxicarbonilo, isoborniloxicarbonilo, benciloxicarbonilo, etc.

Entre estos grupos acilo, es sumamente preferido el grupo acilo de la fórmula:

5



10 en la cual R^4 es un grupo fenilo, fenoxi, ciclohexenilo, tienilo, feniltio, ó 3-amino-3-carboxipropilo, ciano, tetrazolilo, o ciclohexilo; y R^5 es hidrógeno, un átomo de halógeno, o un grupo amino, carboxilo, sulfo, carbamilo, o hidroxilo.

15 En la fórmula (I) arriba indicada, R^2 puede ser diferente o igual que R^3 , pudiendo seleccionarse cualquiera de ellos de entre un átomo de hidrógeno, grupos alcoholo inferiores comprendidos entre C_1 y C_4 tales como metilo, etilo, propilo, etc., grupo amino, grupo dimetilamino, o grupo hidroximetilo. Alternativamente, R^2 20 y R^3 pueden estar unidos para formar un grupo $-NH-CH=N-$.

Tales compuestos de cefalosporina (I) se pueden encontrar en forma de una sal con, por ejemplo, sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, trietilamina, o similares. 25

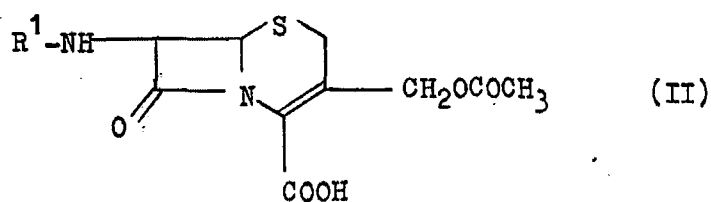
403305

24



Los compuestos de cefalosporina (I) de la presente invención se pueden producir haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula:

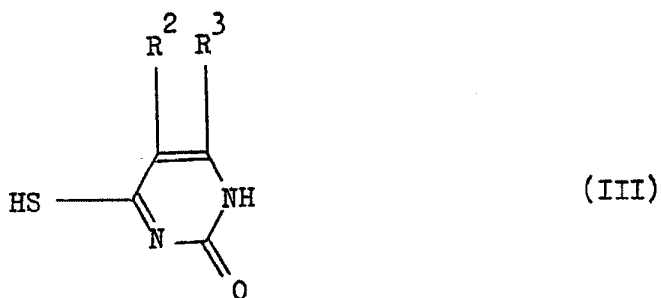
5



10

en la cual R^1 es como se ha definido arriba, o una sal del mismo con un compuesto de la fórmula:

15



20

en la cual R^2 y R^3 son como se ha definido arriba, o una sal del mismo.

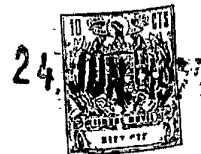
25

403305



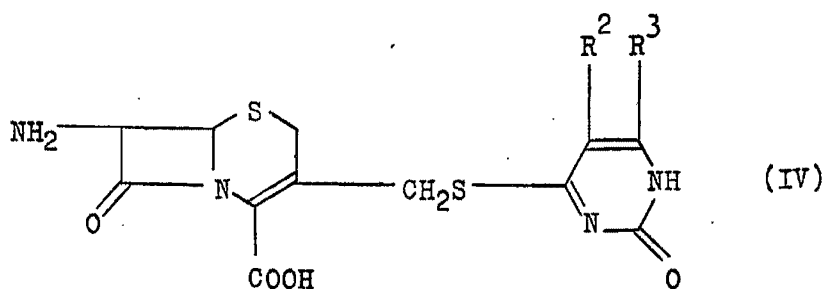
Los compuestos representados por las fórmulas (II) y (III) pueden encontrarse en la forma de sales con metales tales como sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, o similares. Alternativamente, se pueden encontrar en forma de sales con aminas tales como trimetilamina, trietilamina, tributilamina, triamilamina, piridina, o similares. Adicionalmente, se pueden hallar en forma de ésteres, preferiblemente en particular de ésteres fácilmente hidrolizables, tales como éster metílico, etílico, bencílico, metoxibencílico, nitrobencílico, fenílico, nitrofenílico, metoxifenílico, benzhidrónico, tricloroetilico, trimetilsilílico, metilsulfonietílico, o similares.

La reacción entre los compuestos (II) y (III) se lleva a cabo usualmente en un disolvente adecuado. Por ejemplo, se pueden utilizar alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, y similares. Alternativamente, se pueden emplear también cetonas tales como acetona, metil-etil-cetona, metil-isobutil-cetona, etc. Por otra parte, pueden utilizarse también dimetilformamida, sulfoxido de dimetilo, dioxano, cloroformo, diclorometano, dicloroetano u otros disolventes orgánicos en general que no perturben la reacción. Entre éstos, son particularmente preferidos los disolventes que tienen fuerte polaridad. Se puede utilizar también en la presente invención agua, aisladamente



o combinada con los disolventes hidrofílicos comprendidos entre los disolventes orgánicos que se han mencionado arriba. Es ventajoso mantener el valor de pH de la solución de reacción comprendido en el campo que va desde 2 a 10, más preferiblemente, desde 4 a 8. Con este fin, se pueden añadir a la solución de reacción agentes tampón adecuados tales como acetato sódico, para ajustar el pH a un valor deseado. La temperatura de la reacción no es crítica. Usualmente, sin embargo, la reacción se lleva a cabo a una temperatura elevada comprendida entre 30°C y 70°C. Se prefiere continuar la reacción en tales condiciones durante un período de tiempo comprendido entre varias horas y diez horas o más, hasta que se obtenga el derivado buscado de cefem sustituido en la posición 3 (I), con rendimiento máximo.

Los compuestos de cefalosporina (I) se pueden obtener alternativamente por acilación de los compuestos de la fórmula:



403305



en la cual R^2 y R^3 son como se ha definido arriba. En estas reacciones de acilación, el grupo carboxilo de los compuestos de cefalosporina de partida (IV) se puede proteger, p.ej. en forma de un éster tal como éster bencílico, β -methylsulfeniletílico, benzhidrílico, trimetilsilílico, o similares. La reacción de acilación se efectúa haciendo reaccionar los ácidos carboxílicos que han de incorporarse, con inclusión de grupos residuales de ácidos carboxílicos o derivados reactivos de los mismos con 7-amino-derivados de cefem sustituidos en la posición 3, (IV). Los derivados reactivos de ácidos carboxílicos a incorporar pueden incluir haluros de ácido tales como cloruros de ácido, bromuros de ácido, o similares. Adicionalmente, incluyen anhídridos de ácido con carbonatos de alcohol, fosfatos de alcohol, otros ácidos carboxílicos, o similares. Incluyen también azidas de ácido o ésteres activos de ácidos carboxílicos con pentaclorofenilo, p-nitrofenilo, N-hidroxisuccinimida, o similares. Alternativamente, se pueden utilizar también derivados reactivos formados entre ácidos carboxílicos y agentes de condensación tales como carbodiimida, N,N-carbonil-diimidazol, acetileno-éter, etcétera.

La reacción de acilación se puede llevar a cabo usualmente en un disolvente. Disolventes adecuados son disolventes orgánicos en general, con inclusión de acetona, dioxano, cloroformo, cloruro de metileno, tetra-

403305



hidrofurano, éteres, éster acetato de etilo, o similares. Pueden ser utilizables también, dependiendo de las clases de los materiales de partida, agua o disolventes que contienen agua. La temperatura de la reacción no es crítica, pero la reacción se puede llevar a cabo preferiblemente con enfriamiento o a la temperatura ambiente. En el caso de la reacción en que se forman ácidos como subproductos, dicha reacción puede llevarse a cabo preferiblemente en presencia de bases tales como hidrogenocarbonatos alcalinos, carbonatos alcalinos, hidróxidos alcalinos, o aminas orgánicas, p.ej. trietilamina, piridina, etc. Si se utiliza un éster de un 7-amino-derivado de cefem sustituido en la posición 3 como material de partida, puede llevarse a cabo hidrólisis después de la reacción de acuerdo con un método aplicado convencionalmente para hidrólisis de ésteres, p.ej. tratamiento con ácidos o bases, etc. Los productos de reacción se pueden separar de acuerdo con métodos convencionales tales como extracción con disolventes, cromatografía, o similares. Pueden purificarse, si se desea, por la vía de recristalización, o análogas.

En uno u otro método, la solución de reacción obtenida se concentra a presión reducida a una temperatura baja. Después de ello, se separa por destilación una porción de los disolventes orgánicos utilizados en la reacción. Una vez que se ha ajustado hasta reacción ácida

403305

24

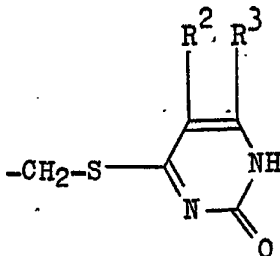


5 el líquido remanente, se efectúa la extracción mediante el empleo de disolventes orgánicos tales como acetato de etilo, butanol, cloroformo, o similares. Los disolventes orgánicos se separan de nuevo por destilación evaporándolos a presión reducida a una temperatura baja, hasta que se obtienen los polvos crudos de los compuestos de cefalosporina buscados.

10 Los productos crudos así obtenidos se pueden convertir en sales de sodio, de potasio, de aminas orgánicas, o similares, de acuerdo con métodos apropiados. Tales sales son solubles en agua, por lo que pueden ser muy valiosas como agentes antimicrobianos en diversos campos.

15 Los nuevos derivados de cefem sustituidos en la posición 3 obtenidos de acuerdo con los procedimientos que se han descrito arriba, se caracterizan por el hecho de que poseen un grupo heterocíclico de seis miembros que tiene la estructura,

20



25

403305

24



debido a la cual se encuentra que poseen una actividad antimicrobiana más intensa contra una amplia gama de bacterias tanto gram-positivas como gram-negativas, en comparación con los compuestos de cefalosporina de la técnica anterior.

5

Los compuestos de cefalosporina (I) de la presente invención se administran generalmente por vía oral así como en forma inyectable, etc., de una manera análoga a las preparaciones de cefalosporina conocidas, pero su dosificación, forma de administración, etc., varían según sus grupos sustituyentes en la posición 3 y sus grupos acilo en la posición 7. Por ejemplo, la dosis efectiva del 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-oxopirimidin-4-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato sódico es aproximadamente de 0,25 g a 1 g cada 4 a 6 horas para una persona adulta. Debe entenderse que los ejemplos que siguen se dan exclusivamente con propósito de ilustración, no debiendo interpretarse como limitaciones de esta invención, y que se puede recurrir a un gran número de variaciones sin apartarse del espíritu y alcance de esta invención. En esta memoria descriptiva, "g", "mg", "ml", "mcg", "p.f." y "descomp." son, respectivamente, "gramo", "miligramo", "mililitro", "microgramo", "punto de fusión" y "descomposición". Las temperaturas están, todas, sin corregir, y los porcentajes se expresan todos referidos a peso.

10

15

20

25

403305



Ejemplo 1

7-(2-tienilacetamido)-3-(2-oxopirimidin-4-iltio)-metil-
-cef-3-em-4-carboxilato sódico

5 (a) Se disolvieron 5 g de 7-(2-tienilaceta-
mido)-cefalosporanato sódico y 1,6 g de 4-tiopirimidin-2-
-ona en 100 ml de sulfóxido de dimetilo. La solución se
calentó a 60°C durante 3 horas. La solución de reacción
se ajustó a un pH comprendido entre 1,0 y 2,0 por adición
de ácido clorhídrico 1N, y después de ello el producto de
10 reacción se separó de la misma. Se suspendió el producto
en una pequeña cantidad de agua, seguido por ajuste del
pH de la suspensión a 7,0 mediante hidróxido sódico, y
liofilización para obtener 3,5 g de polvos de 7-(2-tienila
cetamido)-3-(2-oxopirimidin-4-iltio)-metil-cef-3-em-4-car-
15 boxilato sódico (rendimiento, 55%).

P.f.: 180°-183°C (descomp.)

Espectro de absorción en infrarrojo (pasti-
lla con KBr):

20 1760 cm^{-1} (β -lactama), 1665 cm^{-1} (-CONH-),
1610 cm^{-1} (-COO⁻)

Espectro de absorción en ultravioleta (solu-
ción en tampón de fosfato de pH 6,95):

máx 230 $\text{m}\mu$ (ϵ , 15400); 275 $\text{m}\mu$ (ϵ ,
12600); 297 $\text{m}\mu$ (ϵ , 13000)

25

16-6-72

403305

24



(b) Se disolvieron 1,7 g de ácido 7-amino-
-3-(2-oxopirimidin-4-iltio-metil-cef-3-em-4-carboxílico
en 5 ml de hidróxido sódico 1N con enfriamiento mediante
hielo. Se añadieron a esta solución 1,68 g de hidrogeno-
5 carbonato sódico y 10 ml de éter etílico. Después de ello,
se añadieron todavía 5 ml de solución de éter etílico que
contenía 0,96 g de cloruro de 2-tienil-acetilo, gota a
gota, durante 10 minutos. Se agitó la solución durante 30
minutos a la misma temperatura y se continuó la agitación
10 por espacio de una hora a la temperatura ambiente. Se se-
paró la capa acuosa de la mezcla de reacción y se añadió
a la misma ácido clorhídrico 1N para ajustarla a un pH
comprendido entre 1,0 y 2,0, enfriando con hielo. Se re-
cogieron los precipitados y se sometieron al mismo trata-
15 miento que se ha descrito en el Ejemplo 1(a). Se obtuvie-
ron 2,3 g de polvos de 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-oxopiri-
midin-4-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato sódico (rendi-
miento, 91%).

(c) Por un procedimiento similar al del Ejem-
20 plo 1(a), se obtuvieron 3,2 g de 7-(2-tienilacetamido)-3-
-(2-oxopirimidin-4-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato de
 β -metilsulfonil-etilo, a partir de 5 g de 7-(2-tienilace-
tamido)cefalosporanato de β -metilsulfoniletilo. Este pro-
ducto se disolvió en 50 ml de solución acuosa al 50% de
25 tetrahidrofurano y se añadió gradualmente hidróxido sódico

403305

24



1N hasta que el pH alcanzó un valor de 8,0. Se ajustó luego el pH a 3,0 por adición de ácido clorhídrico 1N y se separó el tetrahidrofurano por destilación a presión reducida. Los cristales precipitados se filtraron, y se añadió
5 una vez más a los mismos hidróxido sódico 1N. La solución acuosa, ajustada a pH 7,0, se secó por liofilización para obtener 2,4 g de 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-oxopirimidin-4-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato sódico. Los valores analíticos para este compuesto fueron idénticos a los correspondientes al compuesto obtenido en el Ejemplo 1(a).
10

Ejemplo 2

7-(D-5-aminoadipoilamido)-3-(2-oxopirimidin-4-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato disódico

15 Se disolvieron 2,27 g de 3-acetoximetil-7-(D-5-aminoadipoilamido)-cefalosporanato sódico y 0,65 g de 4-tiopirimidin-2-ona en 30 ml de sulfóxido de dimetilo. Se calentó la solución a 60°C durante 6 horas. Se ajustó el líquido de reacción a pH 2,0 por adición de ácido clorhídrico 0,5 N. Se añadieron 2 litros de acetona a la mezcla de reacción. Se suspendieron los precipitados en una pequeña cantidad de agua, se neutralizaron a pH 7,0 con hidróxido sódico y se liofilizaron para obtener 2 g de
20 7-(D-5-aminoadipoilamido)-3-(2-oxopirimidin-4-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato disódico.
25

16-6-72

403305



24 JUN. 1972

P.f.: 230^o-237^oC (descomp.)

Espectro de absorción en infrarrojo (KBr):

1760 cm⁻¹ (β -lactama), 1665 cm⁻¹

(-CONH-), 1605 cm⁻¹ (-COO⁻)

5

Análisis elemental:

Calculado para C₁₈H₁₉N₅O₇S₂Na₂ :

C, 40,98; H, 3,60; N, 13,28;

S, 12,14

Encontrado: C, 39,11; H, 4,01; N, 13,13;

10

S, 12,40

Ejemplo 3

7-(α -carboxifenilacetamido)-3-(2-oxopirimidin-4-iltio)-
-metilcef-3-em-4-carboxilato disódico

15

Se disolvieron 1,43 g de 3-acetoximetil-7-(α -carboxifenilacetamido)cefalosporanato disódico y 0,384 g de 4-tiopirimidin-2-ona en 10 ml de sulfóxido de dimetilo. Se calentó esta solución a 50^oC durante 8 horas. Se ajustó luego el líquido de reacción a pH 2,0 por adición de ácido clorhídrico 0,5 N. Se filtraron los precipitados y los polvos obtenidos se sometieron al mismo tratamiento que se ha descrito en el Ejemplo 2. Se obtuvieron 0,4 g de 7-(α -carboxifenilacetamido)-3-(2-oxopirimidin-4-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato disódico, en forma de polvos.

25

403305



P.f.: 160^o-165^oC (descomp.)

Espectro de absorción en infrarrojo (KBr):

1755 cm⁻¹ (β -lactama), 1660 cm⁻¹
(-CONH-), 1605 cm⁻¹ (-COO⁻)

5

Análisis elemental:

Calculado para C₂₁H₁₆N₄S₂O₇Na₂:

C, 46,14; H, 2,93; N, 10,25;

S, 11,72

Encontrado: C, 45,61; H, 3,78; N, 9,84;

10

S, 11,05

Espectro antimicrobiano (mcg/ml):

Staphylococcus aureus 0,1

Bacillus subtilis 0,05

Proteus morganii 2,0

15

Ejemplo 4

7-(fenilacetamido)-3-(2-oxopirimidin-4-iltio)-metilcef-3-
-em-4-carboxilato sódico

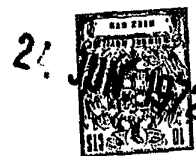
20

(a) Se disolvieron 4,12 g de 3-acetoximetil-
-7-(fenilacetamido)cefalosporanato sódico y 1,28 g de 4-
-tiopirimidin-2-ona en 30 ml de sulfóxido de dimetilo. Se
calentó la solución a 60^oC durante 8 horas. La solución
de reacción se trató análogamente a como se ha descrito en
el Ejemplo 1(a), obteniéndose 1,24 g de polvos de 7-fenila-
25 cetamido)-3-(2-oxopirimidin-4-iltio)-metilcef-3-em-4-car-

20-9-73

- 18 -

403305



boxilato sódico.

P.f.: 205°-210°C (descomp.)

Espectro de absorción en infrarrojo (KBr):

1760 cm⁻¹ (β-lactama, 1660 cm⁻¹

5

(-CONH-), 1610 cm⁻¹ (-COO⁻)

Análisis elemental:

Calculado para C₂₀H₁₇N₄S₂O₅Na:

C, 47,99; H, 3,57; N, 11,66;

S, 13,35

10

Encontrado: C, 47,63; H, 3,98; N, 11,51;

S, 12,66

(b) Se disolvieron 4,0 g de 7-(fenilacetamido)-3-bromometilcef-3-em-4-carboxilato sódico y 1,28 g de 4-tiopirimidin-2-ona en 30 ml de sulfóxido de dimetilo. Se calentó la solución a 60°C durante 8 horas. Se trató la solución de reacción análogamente a como se ha descrito en el Ejemplo 1(a), obteniéndose 1,14 g de polvos de 7-(fenilacetamido)-3-(2-oxopirimidin-4-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato sódico. Los valores analíticos obtenidos para este compuesto fueron idénticos a los encontrados para el compuesto obtenido en el Ejemplo 4(a).

15

20

25

16-6-72

403305



Espectro antimicrobiano (mcg/ml, método de dilución con agar)

Organismos	Compuesto de ensayo	Cefalori- dina	Cefaloti- na
5	<u>Staphylococcus aureus</u>		
	209 P	0,05	0,02
	<u>Staphylococcus aureus</u>		
	Núm. 87	0,5	20
	<u>Bacillus subtilis</u>		
10	PCI 219	< 0,01	0,05
	<u>Sarcina lutea</u> PCI 1001	0,1	0,05
	<u>Escherichia coli</u> NIHJ	5	10
	<u>Proteus vulgaris</u> Eb 51	5	5
	<u>Proteus mirabilis</u> Eb 59	5	10

15

Ejemplo 5

Se sintetizaron los compuestos siguientes de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 4.

20

(a) 7-(cianoacetamido)-3-(2-oxopirimidin-4-
-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato só-
dico:

P.f.: 185^a-198^{ac} (descomp.)

25

16-6-72

- 20 -

403305



Espectro de absorción en infrarrojo (KBr):

1770 cm^{-1} (β -lactama), 1655 cm^{-1}
(-CONH-), 1605 cm^{-1} (-COO⁻)

Análisis elemental:

5

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{S}_2\text{O}_5\text{Na}$:

C, 41,95; H, 2,79; N, 16,31;
S, 14,91

Encontrado: C, 39,94; H, 3,76; N, 16,12;
S, 14,85

10

(b) 7-(fenoxiacetamido)-3-(2-oxopirimidin-4-
-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato só-
dico:

P.f.: 201^o-209^oC (descomp.)

Espectro de absorción en infrarrojo (KBr):

15

1760 cm^{-1} (β -lactama), 1655 cm^{-1}
(-CONH-), 1610 cm^{-1} (-COO⁻)

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{S}_2\text{O}_6\text{Na}$:

C, 48,38; H, 3,45; N, 11,29;
S, 12,92

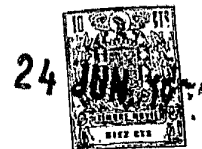
20

Encontrado: C, 47,51; H, 4,56; N, 10,72;
S, 12,04

25

(c) 7-(feniltioacetamido)-3-(2-oxopirimidin-
-4-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato só-
dico

403305

P.f.: 196^o-198^oC (descomp.)

Espectro de absorción en infrarrojo (KBr):

1760 cm⁻¹ (β-lactama), 1655 cm⁻¹(-CONH-), 1605 cm⁻¹ (-COO⁻)

5

Análisis elemental:

Calculado para C₂₀H₁₇N₄S₃O₅Na:

C, 46,87; H, 3,43; N, 10,93;

S, 18,77

Encontrado: C, 46,13; H, 4,08; N, 10,24;

10

S, 18,58

Espectro antimicrobiano (mcg/ml, método de dilución con agar)

Organismos	Compuesto de ensayo	Cefaloridina	Cefalotina
15	<u>Staphylococcus aureus</u>		
	209 P	0,01	0,02 < 0,02
	<u>Staphylococcus aureus</u>		
	Núm. 87	0,05	20 0,5
	<u>Bacillus subtilis</u>		
20	PCI 219	<0,01	0,05 0,02
	<u>Sarcina lutea</u> PCI 1001	0,02	0,05 0,1
	<u>Escherichia coli</u> NIHJ	1	10 20
	<u>Klebsiella pneumoniae</u>		
	Kbl	2	10 2

25

16-6-72

- 22 -

403305



(d) 7-(1-tetrazolilacetamido)-3-(2-oxopiridin-4-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato sódico

P.f.: 150^o-157^oC (descomp.)

5 Espectro de absorción en infrarrojo (KBr):

1770 cm⁻¹ (β -lactama), 1655 cm⁻¹

(-CONH-), 1610 cm⁻¹ (-COO⁻)

Análisis elemental:

Calculado para C₁₅H₁₃N₈S₂O₅Na:

10 C, 38,13; H, 2,75; N, 29,66;
S, 13,55

Encontrado: C, 35,48; H, 3,75; N, 28,63;
S, 13,01

(e) 7-(ciclohexilacetamido)-3-(2-oxopiridin-4-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato sódico:

15

P.f.: 194^o-196^oC (descomp.)

Espectro de absorción en infrarrojo (KBr):

1760 cm⁻¹ (β -lactama), 1660 cm⁻¹

20 (-CONH-), 1610 cm⁻¹ (-COO⁻)

Análisis elemental:

Calculado para C₂₀H₂₃N₄S₂O₅Na:

C, 49,37; H, 4,76; N, 11,52;

S, 13,18

25

16-6-72

403305



Encontrado: C, 48,96; H, 4,24; N, 10,92;
S, 12,71

(f) 7-(α -bromopropionilamido)-3-(2-oxopirimidin-4-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato sódico:

P.f.: 155^o-162^oC (descomp.)

Espectro de absorción en infrarrojo (KBr):

1765 cm⁻¹ (β -lactama), 1660 cm⁻¹
(-CONH-), 1610 cm⁻¹ (-COO⁻)

Análisis elemental:

Calculado para C₁₅H₁₄N₄S₂O₅BrNa:

C, 36,62; H, 2,82; N, 11,27;
S, 12,88

Encontrado: C, 35,11; H, 3,56; N, 11,12;
S, 12,23

(g) 7-[ciclohexenil-(1,2)-acetamido]-3-[2-oxopirimidin-4-iltio]-metilcef-3-em-4-carboxilato sódico:

P.f.: 155^o-160^oC (descomp.)

Espectro de absorción en infrarrojo (KBr):

1765 cm⁻¹ (β -lactama), 1665 cm⁻¹
(-CONH-), 1605 cm⁻¹ (-COO⁻)

Análisis elemental:

Calculado para C₂₀H₂₁N₄S₂O₅Na:

20-9-73

403305



C, 49,48; H, 4,32; N, 11,54;

S, 13,19

Encontrado: C, 48,92; H, 5,00; N, 11,13;

S, 12,62

5

Ejemplo 6

7-(α -aminofenilacetamido)-3-(2-oxopirimidin-4-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato sódico:

Se disolvieron 4,05 g de ácido 3-acetoximetil-7-(α -aminofenilacetamido)cefalosporánico y 1,28 g de 4-tio-pirimidin-2-ona en 60 ml de sulfóxido de dimetilo. Se calentó la solución a 60°C durante 8 horas. Se vertió luego la mezcla de reacción en 100 ml de agua de hielo. Se separaron los precipitados para obtener polvos, que se sometieron al mismo tratamiento que se ha descrito en el Ejemplo 3 para dar 3,5 g de 7-(α -aminofenilacetamido)-3-(2-oxopirimidin-4-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato sódico.

15

P.f.: 210°-216°C (descomp.)

20

Espectro de absorción en infrarrojo (KBr):

1765 cm⁻¹ (β -lactama), 1655 cm⁻¹

(-CONH-), 1605 cm⁻¹ (-COO⁻)

Análisis elemental:

Calculado para C₂₀H₁₈N₅S₂O₅Na:

25

403305

24



C, 48,48; H, 3,66; N, 14,13;

S, 12,94

Encontrado: C, 46,80; H, 3,95; N, 13,68;

S, 12,89

5

Ejemplo 7

7-(α -hidroxifenilacetamido)-3-(2-oxopirimidin-4-iltio)-
-metilcef-3-em-4-carboxilato sódico:

Se disolvieron 4,05 g de 3-acetoximetil-7-
10 -(α -hidroxifenilacetamido)cefalosporanato sódico y 1,28
g de 4-tiopirimidin-2-ona en 60 ml de sulfóxido de dimeti-
lo acuoso al 50%. La solución se calentó a 60°C durante 8
horas. Se trató la solución de reacción análogamente a co-
mo se ha descrito en el Ejemplo 3 para obtener 3,0 g de
15 7-(α -hidroxifenilacetamido)-3-(2-oxopirimidin-4-iltio)-
-metilcef-3-em-4-carboxilato sódico.

P.f.: 210^o-218^oC (descomp.)

Espectro de absorción en infrarrojo (KBr):

1755 cm⁻¹ (β -lactama), 1660 cm⁻¹
20 (-CONH-), 1610 cm⁻¹ (-COO⁻)

Análisis elemental:

Calculado para C₂₀H₁₇N₄S₂O₆Na:

C, 48,48; H, 3,66; N, 10,93;

S, 12,94

25

16-6-72

403305



Encontrado: C, 46,82; H, 3,76; N, 10,91;
S, 12,47

Ejemplo 8

5 7-(α -sulfofenilacetamido)-3-(2-oxopirimidin-4-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato disódico:

Se disolvieron 1,6 g de 3-acetoximetil-7-
--(α -sulfonilfenilacetamido)cefalosporanato disódico en
sulfóxido de dimetilo acuoso al 50%. Se ajustó la solución
10 a pH 6,5 por medio de resina Dowex-50 (H^+) (nombre comer-
cial, de Dow Chemical Co.). Después de la separación de di-
cha resina, se añadieron a la solución 0,4 g de 4-tiopiri-
midin-2-ona, y se calentó luego la solución a 60°C durante
6 horas. Se vertió la solución de reacción en 200 ml de
15 tetrahidrofurano para precipitación. La sustancia preci-
pitada, semejante a miel, se separó de la solución y, des-
pués de adición ulterior de acetona a aquella, se obtuvie-
ron 1,5 g de 7-(α -sulfofenilacetamido)-3-(2-oxopirimidin-
-4-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato disódico.

20 P.f.: 205^o-212^oC. (descomp.) :

Espectro de absorción en infrarrojo (KBr):

1755 cm^{-1} (β -lactama), 1660 cm^{-1}
(-CONH-); 1605 cm^{-1} (-COO⁻)

Análisis elemental:

25 Calculado para $C_{20}H_{16}N_4S_3O_8Na_2$:

403305



24 JUN

C, 41,24; H, 2,77; N, 9,62;

S, 16,51;

Encontrado: C, 39,22; H, 3,62; N, 9,41;

S, 15,90

5

Ejemplo 9

7-(2-tienilacetamido)-3-(2-oxo-6-aminopirimidin-4-iltio)-
-metilcef-3-em-4-carboxilato sódico:

Se disolvieron 0,5 g de 3-acetoximetil-7-(2-
10 -tienilacetamido)cefalosporanato sódico y 0,18 g de 4-tio-
-6-aminopirimidin-2-ona en 5 ml de sulfóxido de dimetilo
acuoso al 50%. Se calentó la solución a 60°C durante 5 ho-
ras. Se vertió la solución de reacción en 100 ml de aceto-
na. La sustancia precipitada, semejante a miel, se separó,
15 se lavó y se secó hasta reducirla a polvo, para obtener
así 0,4 g de 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-oxo-6-aminopirimi-
din-4-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato sódico.

P.f.: 135°C-140°C (descomp.)

Espectro de absorción en infrarrojo (KBr):

20 1760 cm⁻¹ (β-lactama), 1660 cm⁻¹
(-CONH-), 1605 cm⁻¹ (-COO⁻)

Análisis elemental:

Calculado para C₁₈H₁₆N₅S₃O₅Na:

C, 43,11; H, 3,22; N, 13,96;

25

S, 19,77

16-6-72

403305



Encontrado: C, 42,86; H, 3,96; N, 13,71;

S, 19,54

Espectro antimicrobiano:

Bacillus subtilis 0,05

5

Ejemplo 10

7-(2-tienilacetamido)-3-(2-oxo-5-metilpirimidin-4-iltio)-
-metilcef-3-em-4-carboxilato sódico:

Se disolvieron 0,5 g de 3-acetoximetil-7-
10 -(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico y 0,17 g de
4-tio-5-metilpirimidin-2-ona en 5 ml de sulfóxido de di-
metilo acuoso. Se calentó la solución a 60°C durante 5 ho-
ras. Se trató la solución de reacción análogamente a como
se ha descrito en el Ejemplo 1(a) para obtener 0,42 g de
15 polvos de 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-oximetilpirimidin-4-
-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato sódico.

P.f.: 206°-215°C (descomp.)

Espectro de absorción en infrarrojo (KBr):

1760 cm⁻¹ (β -lactama), 1655 cm⁻¹
20 (-CONH-), 1610 cm⁻¹ (-COO⁻)

Análisis elemental:

Calculado para C₁₉H₁₇N₄S₃O₅Na:

C, 45,59; H, 3,42; N, 11,19;

S, 19,22

25

16-6-72

403305



Encontrado: C, 44,26; H, 4,16; N, 10,54;
S, 18,79

Ejemplo 11

5 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-oxopurin-6-iltio)-metilcef-3-
-em-4-carboxilato sódico:

Se disolvieron 0,5 g de 3-acetoximetil-7-
-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico y 0,2 g de amonio 6-tiopurin-2-ona en 10 ml de sulfóxido de dimetilo. Se
10 calentó la solución a 60°C durante 5 horas. Se trató la
solución de reacción análogamente a como se ha descrito
en el Ejemplo 1(a) para obtener polvos de 7-(2-tienilace-
tamido)-3-(2-oxopurin-6-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato
sódico.

15 P.f.: 225^o-227^oC (descomp.)

Espectro de absorción en infrarrojo (KBr):

1755 cm⁻¹ (β -lactama), 1680 cm⁻¹

(-CONH-), 1610 cm⁻¹ (-COO⁻)

Análisis elemental:

20 Calculado para C₁₉H₁₆N₆S₃O₅Na:

C, 43,34; H, 2,87; N, 15,96;

S, 18,27

Encontrado: C, 41,42; H, 3,63; N, 15,72;

S, 17,94

25

16-6-72

403305



De acuerdo con un procedimiento similar a como se ha descrito arriba, se sintetizaron los compuestos siguientes:

(a) 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-oxo-6-metil-pirimidin-4-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato sódico:

P.f.: 196^o-205^oC (descomp.)

Espectro de absorción en infrarrojo (KBr):

1765 cm⁻¹ (β -lactama), 1660 cm⁻¹

(-CONH-), 1605 cm⁻¹ (-COO⁻)

Análisis elemental:

Calculado para C₁₉H₁₇N₄S₃O₅Na:

C, 45,59; H, 3,42; N, 11,19;

S, 19,22

Encontrado: C, 45,26; H, 4,56; N, 10,92;

S, 18,98

Espectro antimicrobiano (mcg/ml, método de dilución con agar)

Organismos	Compuesto de ensayo	Cefaloridina	Cefalotina
<u>Staphylococcus aureus</u>			
209 P	0,05	0,02	< 0,02
<u>Staphylococcus aureus</u>			
Núm. 87	0,1	20	0,5

25

16-6-72

403305

Bacillus subtilis

PCI 219	< 0,01	0,05	0,02
---------	--------	------	------

<u>Sarcina lutea</u> PCI 1001	0,05	0,05	0,1
-------------------------------	------	------	-----

<u>Escherichia coli</u> NIHJ	0,5	10	20
------------------------------	-----	----	----

5 Klebsiella pneumoniae

Kbl	1	10	2
-----	---	----	---

<u>Proteus vulgaris</u> Eb 51	1	5	2
-------------------------------	---	---	---

<u>Proteus mirabilis</u> Eb 59	10	10	10
--------------------------------	----	----	----

<u>Proteus morgani</u> Eb 54	10	>100	>100
------------------------------	----	------	------

10

(b) 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-oxo-6-carboxipirimidin-4-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato disódico:

15

P.f.: 155^o-156^oC (descomp.)

Espectro de absorción en infrarrojo (KBr):

1765 cm⁻¹ (β -lactama), 1665 cm⁻¹
(-CONH-), 1605 cm⁻¹ (-COO⁻)

Análisis elemental:

20

Calculado para C₁₉H₁₄N₄S₃O₇Na₂:

C, 41,30; H, 2,55; N, 10,14;

S, 17,41

Encontrado: C, 40,74; H, 3,21; N, 9,05;

S, 16,83

25

16-6-72

403305



(c) 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-oxo-5-carbo-
xipirimidin-4-iltio)-metilcef-3-em-4-
-carboxilato disódico:

P.f.: 160^o-165^oC (descomp.)

5

Espectro de absorción en infrarrojo (KBr):

1765 cm⁻¹ (β -lactama), 1665 cm⁻¹
(-CONH-), 1610 cm⁻¹ (-COO⁻)

Análisis elemental:

Calculado para C₁₉H₁₄N₄S₃O₇Na₂:

10

C, 41,30; H, 2,55; N, 10,14;
S, 17,41

Encontrado: C, 39,65; H, 3,84; N, 9,46;
S, 16,72

(d) 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-oxo-5,6-dihi-
droxipirimidin-4-iltio)-metilcef-3-em-4-
-carboxilato sódico:

15

P.f.: 211^o-218^oC (descomp.)

Espectro de absorción en infrarrojo (KBr):

20

1760 cm⁻¹ (β -lactama), 1665 cm⁻¹
(-CONH-), 1610 cm⁻¹ (-COO⁻)

Análisis elemental:

Calculado para C₁₈H₁₇N₄S₃O₅Na:

C, 44,26; H, 3,48; N, 11,48;
S, 19,67

25

403305 24



Encontrado: C, 39,78; H, 4,12; N, 10,11;
S, 17,92

(e) 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-oxo-5-hidro-
ximetilpirimidin-4-iltio)-metilcef-3-
-em-4-carboxilato sódico:

P.f.: 186^o-192^oC (descomp.)

Espectro de absorción en infrarrojo (KBr):

1765 cm⁻¹ (β -lactama), 1660 cm⁻¹
(-CONH-), 1605 cm⁻¹ (-COO⁻)

Análisis elemental:

Calculado para C₁₉H₁₇N₄S₃O₆Na:

C, 44,18; H, 3,32; N, 10,85;
S, 18,62

Encontrado: C, 43,57; H, 4,28; N, 9,64;
S, 18,34

Ejemplo 12

7-(α -carbamoilfenilacetamido)-3-(2-oxopirimidin-4-iltio)-
-metilcef-3-em-4-carboxilato sódico:

(a) Se disolvieron 3 g de 3-acetoximetil-7-
-(α -carbamoilfenilacetamido)cefalosporanato sódico y 850
mg de 4-tiopirimidin-2-ona en 30 ml de sulfóxido de dimeti-
lo. Se ajustó la solución a pH 7,0 por medio de amoníaco
acuoso 1N y se calentó a 60^oC durante 3 horas. El produc-
to de la reacción se trató análogamente a como se ha des-

403305



crito en el Ejemplo 1(a) para obtener polvos de 7-(α -carbamoilfenilacetamido)-3-(2-oxopirimidin-4-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato sódico.

P.f.: 190 α -195 α C (descomp.)

5 Espectro de absorción en infrarrojo (KBr):

1750 cm^{-1} (β -lactama), 1680 cm^{-1}
(-CONH-), 1610 cm^{-1} (-COO $^{-}$)

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{S}_2\text{O}_6\text{Na}$:

10 C, 48,18; H, 3,47; N, 13,38;
S, 12,25

Encontrado: C, 47,62; H, 3,96; N, 13,12;
S, 11,86

Espectro antimicrobiano:

15 Bacillus subtilis 0,05

(b) Se suspendieron 1,7 g de ácido 7-amino-3-(2-oxopirimidin-4-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxílico en 20 ml de diclorometano. Mientras que se enfriaba en hielo esta suspensión, se añadieron 1,25 g de trietilamina y se disolvieron en la misma. Se añadieron después a esta solución 15 g de éster paranitrofenílico del ácido α -carbamoilfenil-acético. Se agitó la solución mientras que se enfriaba con hielo durante 30 minutos y se agitó después a la temperatura ambiente durante una hora. Se añadieron 20 ml de agua a la solución de reacción enfriando

20

25

403305

24 JUN 1972

5 con hielo, y se ajustó el pH de la misma hasta dejarlo comprendido entre 1,0 y 2,0. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se sometieron al mismo tratamiento que se ha descrito en el Ejemplo 1(a) para obtener polvos de 7-(α -carbamoilfenilacetamido)-3-(2-oxopirimidin-4-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato sódico.

Ejemplo 13

10 7-(2-tienilacetamido)-3-(2-oxo-(1- β -D-ribofuranosil)pirimidin-4-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato sódico:

15 Se disolvieron 5 g de 7-(2-tienilacetamido)cefalosporanato sódico y 3,3 g de 4-tio-(1- β -D-ribofuranosil)-pirimidin-2-ona en 50 ml de agua. Se calentó la solución a 60°C durante 3 horas. Se ajustó la solución de reacción a pH 2,0 por adición de ácido clorhídrico 0,5N. Los cristales precipitados se separaron de aquélla y se neutralizaron a pH de 6,5 por medio de hidróxido sódico 0,5N. Se liofilizaron seguidamente para obtener 4,5 g de polvos blancos.

20

P.f.: 155 \pm -160°C (descomp.)

Espectro de absorción en infrarrojo (KBr):

1770 cm⁻¹ (β -lactama), 1670 cm⁻¹

(-CONH-), 1620 cm⁻¹ (-COO⁻)

25

16-6-72

- 36 -

403305



Espectro de absorción en ultravioleta (pH 6,95, tampón de fosfato):

$\lambda_{\text{máx}}$ 230 m μ (ϵ , 17300), 277 m μ (ϵ , 13300), 302,5 m μ (ϵ , 15200)

5

Análisis elemental:

Calculado para $C_{23}H_{23}N_4S_3O_9Na \cdot 3H_2O$

C, 41,06; H, 4,16; N, 8,23;

S, 14,28

Encontrado: C, 41,11; H, 3,75; N, 7,88;

10

S, 14,68

Ejemplo 14

7-(2-tienilacetamido)-3-(2-oxo-5-dimetilaminopirimidin-4-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato sódico:

15

Se disolvieron 5 g de 7-(2-tienilacetamido)-cefalosporanato sódico y 2,2 g de 4-tio-5-dimetilaminopirimidin-2-ona en 50 ml de dimetilformamida acuosa al 50%. Se calentó la solución a 60°C durante 8 horas. Los polvos obtenidos por secado de la solución de reacción a presión reducida se suspendieron en 100 ml de agua y se neutralizaron a pH 6,5 con hidrogenocarbonato sódico. Después de la separación de sustancias insolubles por filtración, se liofilizó el filtrado para obtener 1,7 g de polvos de color amarillo claro.

20

25

P.f.: 165^a-170^aC (descomp.)

16-6-72

403305

24



Espectro de absorción en infrarrojo (KBr):

1770 cm^{-1} (β -lactama), 1675 cm^{-1}

(-CONH-), 1615 cm^{-1} (-COO⁻)

Análisis elemental:

5

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{S}_3\text{O}_5\text{Na}$:

C, 45,02; H, 3,75; N, 13,13;

S, 18,01

Encontrado: C, 44,81; H, 4,26; N, 12,94;

S, 17,63

10

Ejemplo 15

7-(2-tienilacetamido)-3-(2-oxo-5-aminopirimidin-4-iltio)-
-metilcef-3-em-4-carboxilato sódico:

15

Se disolvieron 5 g de 7-(2-tienilacetamido)-
cefalosporanato sódico y 2,5 g de 4-tio-5-aminopirimidin-2-
ona en 50 ml de dimetilformamida acuosa al 50%. Se calen-
tó la solución a 60°C durante 8 horas. Los polvos obteni-
dos por secado de la solución de reacción a presión redu-
cida se suspendieron en 100 ml de agua y se neutralizaron
a pH 6,5 por medio de hidrogenocarbonato sódico. Después de
la separación de las sustancias insolubles por filtración,
se liofilizó el filtrado para obtener 1,8 g de polvos de
color amarillo claro.

20

P.f.: 140°C-150°C (descomp.)

25

16-6-72

403305



Espectro de absorción en infrarrojo (KBr):

1760 cm^{-1} (β -lactama), 1660 cm^{-1}

(-CONH-), 1605 cm^{-1} (-COO⁻)

Análisis elemental:

5

Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{S}_3\text{O}_5\text{Na}$:

C, 43,11; H, 3,22; N, 13,96;

S, 19,77

Encontrado: C, 42,86; H, 3,96; N, 13,71;

S, 19,54

10

Ejemplo 16

7-(α -carbamoilfenilacetamido)-3-(2-oxo-5-metilpirimidin-4-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato sódico:

Se disolvieron 5 g de 7-(α -carbamoilfenilacetamido)-cefalosporanato sódico en 50 ml de agua. Después de adición ulterior de 3 g de 4-tio-5-metilpirimidin-2-ona y 75 ml de sulfóxido de dimetilo, se calentó la solución a 60°C durante 8 horas. Se concentró la solución de reacción a sequedad a presión reducida. Se agitó el residuo con una mezcla de 50 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo. Se lavó la capa acuosa tres veces con porciones de 50 ml cada vez de acetato de etilo. Se liofilizó después la capa acuosa para obtener polvos de color amarillo claro, los cuales se sometieron posteriormente a cromatografía pasando a través de una columna rellena con Amberlite XAD-2

403305



(nombre comercial, de Rohm and Haas Co.) para obtener 1,7 g de polvos blancos.

P.f.: 169^o-175^oC (descomp.)

Espectro de absorción en infrarrojo (KBr):

5 1770 cm⁻¹ (β -lactama), 1610 a 1700 cm⁻¹
(-CONH-, -COO⁻)

Análisis elemental:

Calculado para C₂₂H₂₀N₅S₂O₆Na:

10 C, 49,16; H, 3,72; N, 13,03;
S, 11,91

Encontrado: C, 48,51; H, 4,45; N, 12,76;
S, 11,39

Ejemplo 17

15 7-(α -carboxifenilacetamido)-3-(2-oxo-5-metilpirimidin-4-
-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato disódico:

Se disolvieron 5 g de 7-(α -carboxifenilacetamido)-cefalosporanato sódico y 1,5 g de 4-tio-5-metilpirimidin-2-ona en 75 ml de dimetilformamida acuosa al 70%.

20 La solución se calentó a 60^oC durante 8 horas. La solución de reacción se secó a presión reducida. Los residuos se añadieron a 50 ml de agua y se neutralizaron a pH 6,5 por medio de hidrogenocarbonato sódico. Después de la separación de sustancias insolubles por filtración, el filtrado se
25 ajustó a pH 2,0 por adición de ácido clorhídrico 0,5N. Los

403305



cristales precipitados se separaron de aquél y se ajustaron a pH 6,5 por medio de hidróxido sódico 0,5N. Después de proceder a la liofilización, se obtuvieron 1,8 g de polvos de color amarillo claro.

5 P.f.: 95°-100°C (descomp.)

Espectro de absorción en infrarrojo (KBr):

1750 cm⁻¹ (β -lactama), 1675 cm⁻¹
(-CONH-), 1620 cm⁻¹ (-COO⁻)

Análisis elemental:

10 Calculado para C₂₂H₁₈N₄S₂O₇Na₂:
C, 47,14; H, 3,21; N, 9,99;
S, 11,43
Encontrado: C, 46,39; H, 3,99; N, 9,54;
S, 10,87

15 Espectro antimicrobiano (mcg/ml, método de dilución con agar)

Organismos	Compuesto de ensayo	Cefalori- dina	Cefaloti- ma
<u>Staphylococcus aureus</u>			
20 209 P	0,05	0,02	<0,02
<u>Staphylococcus aureus</u>			
Núm. 87	0,5	20	0,5
<u>Bacillus subtilis</u>			
PCI 219	<0,01	0,05	0,02
25 <u>Sarcina lutea</u> PCI 1001	0,2	0,05	0,1

403305



<u>Escherichia coli</u> NIHJ	2	10	20
<u>Klebsiella pneumoniae</u>			
Kbl	5	10	2

5 Ejemplo 18

7-(α -sulfofenilacetamido)-3-(2-oxo-5-metilpirimidin-4-
-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato disódico:

Se disolvieron 3,3 g de 7-(α -sulfofenila-
cetamido)-cefalosporanato sódico y 0,53 g de 4-tio-5-me-
10 tilpirimidin-2-ona en 40 ml de dimetilformamida acuosa
al 70%. La solución se calentó a 60°C durante 8 horas. La
solución de reacción se vertió en 400 ml de tetrahidrofur-
ano. La sustancia precipitada semejante a miel se separó
de aquélla. Se lavó después con 100 ml de tetrahidrofura-
15 no y 100 ml de acetona. Se obtuvieron 1,4 g de polvos de
color amarillo claro.

P.f.: 115°-120°C (descomp.)

Espectro de absorción en infrarrojo (KBr):

1760 cm^{-1} (β -lactama), 1670 cm^{-1}
20 (-CONH-), 1610 cm^{-1} (-COO⁻), 1040 cm^{-1}
(-SO₃⁻)

Análisis elemental:

Calculado para C₂₁H₁₈N₄S₃O₈Na₂:

C, 42,21; H, 3,01; N, 9,38;

25 S, 16,08

403305



Encontrado: C, 41,72; H, 3,95; N, 8,79;
S, 15,67

Ejemplo 19

5 Trifluoroacetato del ácido 7-(α -aminofenilacetamido)-3-
-(2-oxo-5-metilpirimidin-4-iltio)-metilcef-3-em-4-carbo-
xílico:

Se disolvieron 5 g de 7- ~~α~~ -(isoborniloxi-
carbonil)aminofenilacetamido/cefalosporanato sódico y 3,5
10 g de 4-tio-5-metilpirimidin-2-ona en 200 ml de sulfóxido
de dimetilo acuoso al 70%. La solución se calentó a 60°C
durante 5 horas. La solución de reacción se secó a presión
reducida. Se añadieron al residuo secado 50 ml de agua y
50 ml de acetato de etilo. Después de agitar la mezcla, se
15 lavó la capa acuosa tres veces con 50 ml de acetato de
etilo cada vez. Se ajustó la capa acuosa a pH 2,0 por adi-
ción de ácido clorhídrico 0,5N. Se añadieron después a
aquella 50 ml de acetato de etilo y se agitó la mezcla.
La capa de acetato de etilo se neutralizó, después de la-
20 var con agua, a pH 6,5 por medio de hidrogenocarbonato só-
dico 0,5N, en tanto que la capa acuosa se liofilizó para
obtener 2 g de polvos de color amarillo claro.

Se disolvieron 0,5 g del 7- ~~α~~ -(isobornilo-
xicarbonil)aminofenilacetamido/3-(2-oxo-5-metilpirimidin-
25 -4-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato sódico así obtenido

403305



5 en 10 ml de ácido trifluoroacético. Se añadieron luego a la solución 0,5 ml de anisol y se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. Se vertió la solución de reacción en 50 ml de éter etílico. Se recogieron los precipitados por filtración y se lavaron con 50 ml de éter etílico para obtener 0,4 g de polvos blancos.

P.f.: 110°-115°C (descomp.)

Espectro de absorción en infrarrojo (KBr):

10 1770 cm⁻¹ (β -lactama), 1675 cm⁻¹
(-COOH-), 1695 cm⁻¹ (-CONH-)

Análisis elemental:

Calculado para C₂₁H₂₁N₅S₂O₅.CF₃CO₂H:

C, 45,92; H, 3,66; N, 11,64;

S, 10,64

15. Encontrado: C, 45,39; H, 3,98; N, 11,02;

S, 10,18

Ejemplo 20

20 Trifluoroacetato del ácido 7-amino-3-(2-oxo-5-metilpirimidin-4-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxílico:

25 5 g de 7-(isoborniloxicarbonil)aminocefalosporanato sódico y 2 g de 4-tio-5-metilpirimidin-2-ona se disolvieron en 50 ml de sulfóxido de dimetilo acuoso al 75%. La solución se calentó a 60°C durante 10 horas. La solución de reacción se secó a presión reducida. Se aña-

403305

24 JUN 1972



dieron al residuo seco 50 ml de agua y 50 ml de acetato de etilo, y se agitó la mezcla. La capa acuosa se lavó adicionalmente tres veces con 50 ml de acetato de etilo cada vez. La capa acuosa se ajustó a pH 2,0 por adición de ácido clorhídrico 0,5N. Se añadieron luego 50 ml de acetato de etilo a la capa acuosa y se agitó la mezcla. La capa de acetato de etilo, después de un lavado con agua, se neutralizó a pH 6,5 por adición de hidrogenocarbonato sódico 0,5N, mientras que la capa acuosa se liofilizó para obtener 3,5 g de polvos de color amarillo claro.

1 g del 7-[(isoborniloxicarbonil)amino]-3-
-(2-oxo-5-metilpirimidin-4-iltio)-metilcef-3-em-4-carboxilato sódico se disolvió en 20 ml de agua. La solución se ajustó a pH 2,0 por adición de ácido clorhídrico 0,1N, bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó tres veces con 30 ml de acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo, después de lavarlas con agua, se secaron a presión reducida. El residuo se disolvió en 10 ml de ácido trifluoroacético. La solución, después de la adición de 0,5 ml de anisol, se agitó a la temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se secó a presión reducida. Se añadieron al residuo 50 ml de éter etílico y se agitó la mezcla a fondo. Se obtuvieron 0,73 g de polvos blancos.

403305



P.f.: 105°-110°C (descomp.)

Espectro de absorción en infrarrojo (KBr):

1780 cm^{-1} (β -lactama), 1730 cm^{-1}
(-CONH-, -COOH), 1610 cm^{-1} , 1670 cm^{-1}
(-CONH-)

5

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}_2\text{O}_4 \cdot \text{CF}_3\text{COOH}$:

C, 39,65; H, 3,52; N, 12,33;
S, 14,10

10

Encontrado: C, 40,84; H, 3,93; N, 12,15;
S, 14,12

La presente solicitud, que corresponde a la
presentada en Japón, el 31 de Mayo de 1.971, bajo el N°
38007/71, se acoge a los beneficios del artículo 51 del
vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

15

20

25

20-9-73

403305

24 JUN 1972



5

REIVINDICACIONES

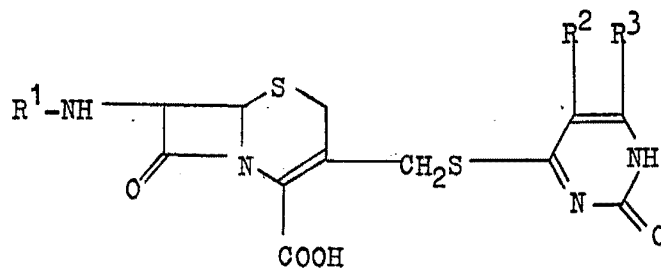
10

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

15

1.- Un procedimiento para producir un compuesto de la fórmula:

20



25

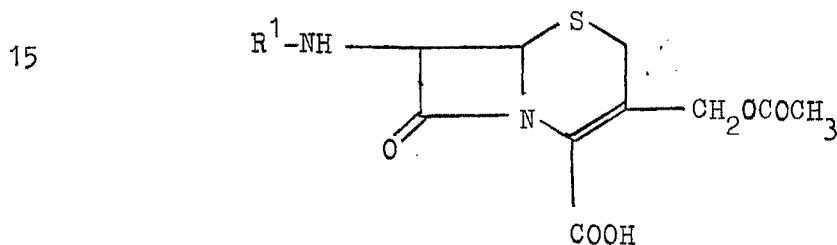
16-6-72

403305



5 en la cual R^1 es un grupo acilo, R^2 y R^3 representan hidrógeno, un grupo alcoholo inferior, un grupo carboxílico, un grupo amino, un grupo dimetilamino, o un grupo hidroximetilo, respectivamente, o bien R^2 y R^3 pueden estar unidos para formar un grupo $-NH-CH=N-$ o una sal del mismo, de acuerdo con un método que es conocido per se.

10 2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:



20 en la cual R^1 es como se ha definido en la reivindicación 1, o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula:

25

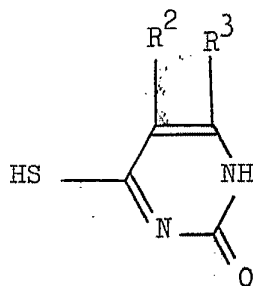
26-8-72

403305

-4 SET



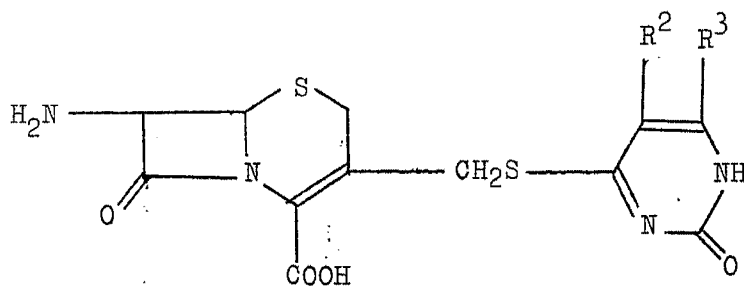
5



10

en la cual R^2 y R^3 son como se ha definido en la reivindicación 1, o una sal del mismo, o acilar un compuesto de la fórmula:

15



20

25

en la cual R^2 y R^3 son como se ha definido en la reivindicación 1, o una sal o un éster del mismo.

26-8-72

- 49 -

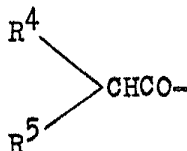
403305

24 JUN 1972



3.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es un grupo de la fórmula:

5



10

en la cual R⁴ es un grupo fenilo, fenoxi, ciclohexenilo, tienilo, feniltio, 3-amino-3-carboxipropilo, ciano, tetrazolilo, o ciclohexilo; y R⁵ es hidrógeno, amino, carboxilo, sulfo, carbamoilo, halógeno o hidroxilo.

4.- Un procedimiento para producir nuevos compuestos de cefalosporina.

15

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de cincuenta hojas escritas a máquina por una sola cara.

20

Madrid, 24 JUN. 1972

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Federa

25

RMM
16-6-72